

ЦИТОКИНОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**В. Г. Исаева¹, Ю. Д. Воробьева¹, А. А. Мельникова¹, Л. П. Жовтун¹,
Е. А. Архипова¹, Н. А. Фалалеева^{1,2}, Л. Ю. Гривцова^{1,2}**

¹ Медицинский радиологический центр им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России, Москва

² Обнинский институт атомной энергетики — филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский
ядерный университет "МИФИ"», г. Обнинск

Цель исследования. Анализ возможностей применения цитокинов и метода, определяемого как цитокиногенетическая терапия в онкологической практике, на основании литературных данных, а также собственного опыта и мнения авторов в данном вопросе.

Материал и методы. В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в литературных базах данных (e-library, PubMed) по данной теме, опубликованных за последние 20 лет.

Результаты. Проанализированы возможность и эффективность использования цитокинов при различных опухолях. Особое внимание уделено применению в онкологической практике двух цитокинов — фактору некроза опухоли и интерферону-гамма. Описаны биологические механизмы указанных цитокинов, обуславливающие возможность их применения у онкологических пациентов, а также факторы, ограничивающие их использование в клинике. Проанализирован противоопухолевый потенциал инновационного препарата, представляющего собой комбинацию двух молекул — фактора некроза опухоли и тимозина-альфа, а также комбинация данного препарата с интерфероном-гамма в комплексном лечении онкологических пациентов. Представлено определение и биологическое обоснование использования метода цитокиногенетической терапии в онкологической практике.

Заключение. Цитокиногенетическая терапия предоставляет новые возможности в лечении и поддерживающей терапии для онкологических пациентов, касающиеся не только улучшения выживаемости, но и, что немаловажно, качества жизни. Для разработки эффективных иммунологических стратегий контроля над раком необходимо проведение дальнейших клинических исследований в отношении противоопухолевого эффекта инновационных препаратов на основе молекул цитокинов.

Ключевые слова: рак, метастаз, цитокины, генетика, фактор некроза опухоли, интерферон-гамма, цитокиногенетическая терапия

CYTOKINE GENE THERAPY IN THE TREATMENT OF A CANCER PATIENT. LITERATURE DATA ANALYSIS

**V. G. Isayeva¹, Yu.D. Vorobiova¹, A. A. Melnikova¹, L. P. Zhovtun¹,
E. A. Arkhipova¹, N. A. Falaleyeva^{1,2}, L. Yu. Gritsova^{1,2}**

¹ Medical Radiological Center named after A. F. Tsyba — a Branch of Federal State Budgetary Institution
"National Medical Research Center of Radiology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

² Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering — a Branch of Federal State Autonomous Educational
Institution of Higher Education "National Research Nuclear University "MEPhI"
(Moscow Engineering Physics Institute)", Obninsk, Russia

Objective of the study: To analyze the possibilities of the use of cytokines and of a method defined as cytokine gene therapy in oncology practice, based on literature data, as well as on the authors' own experience and opinions regarding this issue.

Materials and Methods. The review includes the data from international and Russian scholarly articles found in the literature databases (e-library, PubMed) on the subject, published over the past 20 years.

Results. The feasibility and effectiveness of using cytokines in various tumors are analyzed. Particular attention is paid to the use of two cytokines in oncology practice: tumor necrosis factor and interferon-gamma. The biological mechanisms underlying these cytokines' potential use in cancer patients, as well as the factors limiting their use in clinical practice, are described. The antitumor potential of an innovative drug, which combines two molecules—tumor necrosis factor and thymosin-alpha, as well as its combination with interferon-gamma in the comprehensive treatment of cancer patients — are analyzed. The paper outlines the definition and biological rationale supporting the use of cytokine-based gene therapy in oncology practice.

Conclusion. Cytokine gene therapy provides new opportunities both in the treatment and supportive care of cancer patients, thereby enhancing not only survival rates, but also, critically, overall quality of life. Further clinical trials on the antitumor effects of innovative cytokine-based drugs are needed to develop effective immunological strategies for cancer control. To devise effective immunological strategies for managing cancer, further clinical investigations into the antitumor capabilities of innovative cytokine-based drugs are indispensable.

Keywords: cancer, metastasis, cytokines, genetics, tumor necrosis factor, interferon-gamma, cytokine gene therapy

Введение

Несмотря на существенный прогресс в нашем понимании биологии рака и в лечении отдельных нозологических форм опухолей, вероятность успеха терапии злокачественных новообразований все еще недостаточна. Иммунотерапевтические методы лечения уже давно являются областью интереса для многих онкологов-исследователей благодаря возможности мобилизовать собственную иммунную систему организма для уничтожения опухоли не только локально, но и системно. В настоящее время в клинической практике используются многочисленные методы иммунотерапии при злокачественных опухолях (рисунок 1), в первую очередь основанные на применении моноклональных антител и таргетных препаратов, направленных к определенным иммунным мишеням (рецепторам на поверхности опухолевых клеток, как правило), а также клеточная адоптивная иммунотерапия и вакцины. Все эти средства можно обозначить как модификаторы биологических реакций (средства, меняющие биологический ответ организма на опухолевые клетки). Среди модификаторов биологических реакций для применения у онкологических пациентов в т. ч. рассматриваются и цитокины (интерлейкины (ИЛ), интерфероны (ИФН), фактор некроза опухолей (ФНО), колониестимулирующие факторы (КСФ), таргетные модуляторы иммунного ответа, иммуноконъюгаты и неспецифические иммуномодуляторы. Лечебный эффект от такой терапии основывается на функциях цитокинов в организме человека, а именно на запуске, контроле и регуляции иммунологических реакций, активации специфического иммунитета, стимуляции функций отдельных типов иммунных

клеток, синхронизации работы иммунной, нервной и эндокринной систем. Таким образом, термин «цитокинотерапия» закономерно подразумевает системное (подкожное, внутримышечное, внутривенное) лечение самими цитокинами или их производными [1, 2].

Следует признать, что большинство клинических испытаний цитокинов при раке не оправдали ожиданий в силу сложной биологии и многозначности действия препаратов данного класса. Основным препятствием цитокинотерапии является сложность достижения терапевтически значимых доз у пациентов без чрезмерной токсичности для нормальных тканей.

Возможны несколько способов преодоления высокой токсичности: во-первых, это адресная,



Рис. 1.

точечная доставка терапевтических цитокинов в случае локализованных опухолей, во-вторых, это разработка модифицированных форм цитокинов, обладающих минимальной токсичностью при сохранении отчетливого противоопухолевого эффекта.

Несмотря на ограниченную эффективность монотерапии на основе цитокинов, последние разработки были сосредоточены на синтезе новых молекул, таких как иммуноцитокины, улучшении доставки цитокинов и комбинированных методах, позволяющих добиться максимальной эффективности лечения при одновременном снижении побочных эффектов. Современные методы цитокиновой терапии, одобренные FDA, и результаты клинических испытаний внушают уверенность в том, что цитокины могут использоваться в сочетании с другими методами лечения, включая ингибиторы контрольных точек, химиотерапию и лучевую терапию, для повышения эффективности противоопухолевой терапии.

Цитокины, которые представляют собой белковые (полипептиды) или углеводно-белковые (гликопротеины) молекулы с относительно небольшой молекулярной массой (в диапазоне от 6 до 70 кДа), выполняют важнейшую функцию в организме, регулируя дифференцировку, пролиферацию, апоптоз и выживание клеток, связанных с ними, т. е. имеющих на своей поверхности особую структуру — рецептор, с которой цитокин сможет провзаимодействовать как ключ с замком (клетки-мишени). Когда цитокины связываются с рецепторами на клетках-мишенях, они запускают внутриклеточные сигнальные пути для модуляции транскрипции генов, тем самым изменяя различные биологические активности. Важно, что клетки-мишени, имеющие подходящий для взаимодействия набор рецепторов, воспринимают информацию от различных цитокинов в зависимости от их концентрации и времени воздействия, т. е. эффект от одного и того же цитокина может быть диаметрально противоположным в зависимости от условий.

Различные классы цитокинов, включая интерфероны (ИФН), интерлейкины (ИЛ), суперсемейство факторов некроза опухолей (ФНО), хемокины и факторы роста, играют ключевую

роль в постоянстве внутриклеточной среды (гомеостазе) в норме и при патологии [3–5].

В настоящее время подтверждено, что несбалансированный профиль цитокинов способствует возникновению и прогрессированию рака, провоцируя хроническое воспаление и ослабление иммунитета. Следовательно, манипулирование или нейтрализация аномальных цитокинов в микроокружении опухоли (МО) могут быть использованы в качестве лечебного подхода у онкологических больных [6–8].

Доклинические, экспериментальные исследования на клеточных линиях и моделях животных для ряда цитокинов, включая ИФН- α , ИФН- γ , ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-15 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), продемонстрировали их противоопухолевый эффект. Эти цитокины замедляют рост опухоли либо путем прямого ингибирования пролиферации и стимулирования апоптоза, либо косвенно, мобилизуя противоопухолевый иммунный ответ [9].

Положительные результаты доклинических исследований способствовали изучению возможности применения методов иммунотерапии на основе цитокинов для лечения пациентов с солидными и гематологическими злокачественными новообразованиями. В настоящее время Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) одобрено применение ИФН- α и ИЛ-2 для лечения широкого спектра видов рака, включая меланому, фолликулярную лимфому, волосатоклеточный лейкоз, саркому Капоши, ассоциированную с синдромом иммунодефицита (СПИД), и почечно-клеточную карциному. Фактически терапевтическое использование цитокинов началось с интерлейкина-2 (ИЛ-2), высокие дозы которого с 1990-х годов примерно до 2010 г. были единственной одобренной FDA терапией с лечебным потенциалом для прогрессирующей меланомы и почечно-клеточного рака [10–16].

В дальнейшем в клинической практике эти цитокины были вытеснены инновационными и более эффективными методами иммунотерапии, в частности применением ингибиторов контрольных иммунных точек и таргетных препаратов, с более благоприятными профилями

безопасности. Однако установленная потенциальная эффективность сочетания цитокинов с другими методами иммунотерапии, наряду с достижениями в области доставки лекарств и белковой инженерии, возродила интерес к цитокинам как средствам борьбы с раком [17–20].

Известно, что некоторые цитокины в определенных условиях могут способствовать прогрессии рака, среди них следует отметить эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), трансформирующий фактор роста-бета (TGF- β), ИЛ-1 β , ФНО, ИЛ-6, колониестимулирующий фактор-1 (CSF-1), хемокиновые лиганды 2 и 5 с мотивом C-C (CCL2, CCL5) и хемокиновый лиганд 8 с мотивом C-X-C (CXCL8). Подобные цитокины называют проопухолевыми, они активно участвуют в различных аспектах развития рака, таких как рост, метастазирование, ремоделирование внеклеточного матрикса, ослабление иммунитета и устойчивость к лечению. Следовательно, нейтрализация этих так называемых проопухолевых цитокинов или блокада их рецепторов потенциально может повысить эффективность противоопухолевой лекарственной терапии. В настоящее время разработано несколько стратегий блокирования этих цитокинов, включающих нейтрализующие антитела, биспецифические антитела, низкомолекулярные ингибиторы, цитокиновые ловушки, малые интерферирующие РНК (миРНК) и полипептиды. Некоторые антагонисты цитокинов, такие как анти-TGF- β и анти-VEGF антитела, показали значительные перспективы в усилении различных методов иммунотерапии и снижении резистентности к лечению.

Однако важно еще раз отметить, что большинство цитокинов проявляют универсальность, играя различные роли на разных стадиях развития опухоли и в различных условиях. В результате тщательный отбор пациентов является важнейшей предпосылкой для оптимизации цитокинотерапии [21–24].

С учетом особенностей биологии особого внимания в дальнейшем развитии метода цитокинотерапии заслуживают в первую очередь два цитокина — это фактор некроза опухоли (ФНО) и интерферон-гамма (ИФН- γ). Уже достаточно давно в исследованиях *in vitro* (на опухолевых

клеточных линиях) и *in vivo* (на модели животных) были обнаружены определенные биологические эффекты данных цитокинов, позволяющие расценивать их действие как противоопухолевое [25, 26]. Именно сочетание препаратов на основе этих цитокинов, применяемых по определенным схемам с учетом оценки генетических особенностей пациента, и определяется в настоящее время как цитокиногенетическая терапия разработчиками данного метода. Выбор двух данных цитокинов не случаен, поскольку достаточно давно было установлено, что совместное применение ФНО и ИФН- γ обеспечивает синергическое антипролиферативное действие на клетки рака поджелудочной железы человека. В дальнейшем в экспериментальных моделях при опухолях толстой кишки и саркоме Юинга показано, что совместное применение ИФН- γ с ФНО усиливает ФНО-зависимый внутриклеточный путь NF- κ B, что ускоряет апоптоз опухолевых клеток за счет повышения экспрессии рецептора апоптоза Fas.

Синергетическая активация JNK/MAPK, индуцируемая ФНО- α и ИФН- γ для активации апоптоза, наблюдалась в β -клетках поджелудочной железы по пути p53 и ROS (Kim et al., 2005) [27–30].

Помимо индуцирования апоптоза, ряд исследователей приходит к выводу, что существует множество других механизмов, лежащих в основе противоопухолевого синергизма ФНО- α и ИФН- γ . Секретция обоих цитокинов CD8⁺ Т-клетками является необходимым шагом для разрушения стромы опухоли. Другой синергетический эффект — это усиление регуляции молекул клеточной адгезии ICAM-1, приводящей к цитолизу опухолевых клеток. На мышиных моделях продемонстрировано, что отсутствие либо сигнального пути ФНО-R1, либо сигнального пути ИФН- γ приводит к многоэтапному канцерогенезу и дальнейшему развитию опухолей (Müller-Hermelink и др., 2008). Это наблюдение подчеркивает высокую значимость синергетического эффекта ФНО- α и ИФН- γ при лечении опухолей (рисунок 2) [31–34].

На рис. 2 представлен противоопухолевый эффект ФНО- α и ИФН- γ по отдельности и в комбинации. Растворимый гомотримерный ФНО- α , высвобождаемый металлопротеазой, связывается

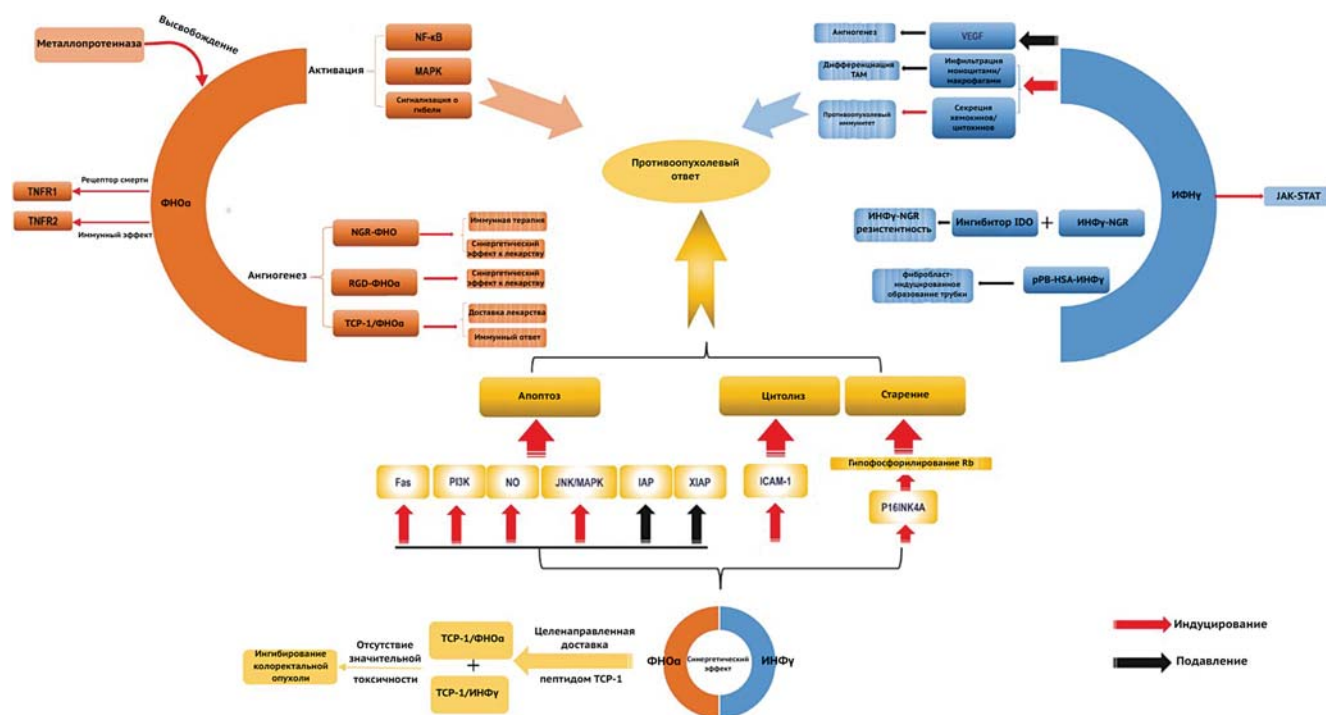


Рис. 2. Синергизм в противоопухолевых эффектах ФНО и ИФН-γ. Адаптировано из Shen J, et al. Cell Prolif. 2018 [34]

с рецептором смерти ФНО-Р1 и рецептором иммунной системы ФНО-Р2, что может активировать три сигнальных каскада, включая NF-κB, MAPK и сигнализацию о гибели. Опухолоориентированный ФНО-α обладает значительным противоопухолевым действием. NGR-ФНО может усиливать доставку ФНО-α и иммунотерапевтический эффект, не влияя на биологический эффект ФНО-α in vivo. В то же время он может также синергично действовать с химиотерапевтическими препаратами. Другой пептид RGD также может распознавать кровеносные сосуды опухоли, и RGD-ФНО-α обладает синергическим противоопухолевым эффектом с химиотерапевтическими препаратами. Кроме того, TSP-1/ФНО-α усиливает абсорбцию препарата и иммунный ответ в опухолях. Два рецептора ИФН-γ, ИФН-γ-Р1 и ИФН-γ-Р2, могут активировать сигнальный путь JAK-STAT, регулируя клеточный апоптоз. Исследование показало, что ИФН-γ может снижать активность мышинового VEGF и стимулировать инфильтрацию моноцитов/макрофагов и секрецию хемокинов/цитокинов, что подавляет рост опухоли. ИФН-γ-NGR может нацеливать ИФН-γ на сосуды опухоли. Сочетание ИФН-γ-NGR с ингибиторами IDO может преодолеть резистентность ИФН-γ-NGR, вы-

званную чрезмерной стимуляцией катаболизма триптофана. pRB-HSA-ИФН-γ также успешно активирует сигнальный путь ИФН-γ, ингибирует активацию и миграцию фибробластов и препятствует индуцированному фибробластами образованию трубочек эндотелиальных клеток. Было показано, что ФНО-α в сочетании с ИФН-γ оказывает синергический противоопухолевый эффект посредством различных механизмов. В последнее время удостоверено, что целевая доставка TSP-1/ФНО-α и TSP-1/ИФН-γ в кровеносные сосуды опухоли значительно подавляет рост ортотопической колоректальной опухоли без значительной системной токсичности.

Генетическая составляющая метода цитокиногенетической терапии обусловлена полиморфизмом гена ФНО в человеческой популяции. Ген, кодирующий ФНО, относится к 308-й позиции, где есть общий однонуклеотидный полиморфизм, а именно rs1800629. В этой позиции нормальная конфигурация гена — когда регуляторная область гена (аллель) содержит аминокислотный остаток гуанин (аллель — G), при вариантной конфигурации гуанин заменен на аденин (аллель — A). Таким образом, ген ФНО может проявляться в человеческой популяции в виде трех генотипов:

GG — два нормальных аллеля, что является наиболее распространенным генотипом, GA или AG — один нормальный аллель и один вариантный аллель, что называется гетерозиготным состоянием, AA — оба являются вариантными аллелями, что называется гомозиготным состоянием.

По сравнению с аллелем G, аллель A (конфигурация гена G-308A) обычно ассоциируется с более высокой экспрессией ФНО, что может повысить восприимчивость к определенным воспалительным и аутоиммунным заболеваниям. С учетом европейских регистров (российские исследования в данной области не проводились) частота встречаемости аллеля ФНО-б-308 A у здоровой русской популяции может составлять от 15 до 25 % [35, 36].

Множественные метаанализы показали, что значительной связи конфигурации гена ФНО с общим риском развития рака в популяции нет, однако существует связь с течением болезни при некоторых формах рака. Так, в европейской и африканской популяциях наличие аллеля 308 A ассоциировано с более агрессивным течением рака шейки матки. Генотип GA+AA чаще фиксируется при поздней стадии болезни (стадия III/IV). Общая выживаемость онкологических больных, несущих генотип AA, значительно сокращена, особенно по сравнению с генотипом GG. Наличие аллеля 308 A значительно повышает риск развития рака желудка, а при тройном негативном раке молочной железы (РМЖ) и колоректальном раке увеличивает риск отдаленного метастазирования, при РМЖ — более чем в 6 раз. Кроме того, пациенты с нормальным генотипом ФНО имеют лучшие объективные ответы на лекарственное лечение. Таким образом, имеются все основания рассматривать особенности гена ФНО как биологический маркер прогноза при раке шейки матки, раке молочной железы и колоректальном раке, а также как маркера стратификации пациентов при выборе тактики лечения [37–45].

Цитокиногенетическая терапия — научные предпосылки

ФНО был впервые обнаружен в 1975 г. в сыворотке мышей, инфицированных БЦЖ и инфицированных липополисахаридом (ЛПС), как

гликопротеин, способный вызывать геморрагический некроз сарком, трансплантированных мышам подкожно. Клонирование гена ФНО в 1980-х годах расширило понимание его роли, выявив его идентичность как кахектина, ключевого игрока в физиологических реакциях на инфекцию, включая острый шок и хроническую кахексию. В 1984 г. после клонирования гена ФНО был создан рекомбинантный человеческий фактор некроза опухолей [46–48].

Интерес к этому цитокину как к лекарству был обусловлен данными о том, что ФНО способен индуцировать апоптоз, некроз и аутофагию опухолевых клеток различного происхождения. При определенных же условиях ФНО также может вызывать избирательное разрушение кровеносных сосудов в опухоли, что играет большую роль в его противоопухолевом эффекте [49, 50]. В условиях *in vitro* ФНО усиливает цитотоксическое и апоптотическое действие химиопрепаратов в отношении клеток меланомы [51].

Этот цитокин синтезируется главным образом клетками иммунной системы (макрофагами, дендритными клетками, лимфоцитами) и оказывает значительное влияние как на врожденный, так и на адаптивный иммунный ответ. Он способен активировать Т-клетки и дендритные клетки, что приводит к усилению противоопухолевого адаптивного иммунного ответа. Таким образом, ФНО является основным регулятором иммунного и воспалительного ответа на опухоль, обладает выраженным цитотоксическим, цитостатическим и иммуномодулирующим эффектами [52, 53].

Последующие исследования показали, насколько сложна роль ФНО при раке, при физиологически допустимых концентрациях сам цитокин не оказывает разрушающего действия на клетки опухоли, и его терапевтический потенциал ограничен очень узким терапевтическим окном (высокие концентрации цитокина) [54, 55].

К тому же оказалось, что рекомбинантный ФНО высокотоксичен для человека при системном введении, что, в свою очередь, не позволяет достичь необходимых терапевтических доз. Исходя из этого, применение ФНО в медицине оказалось ограничено его побочными эффектами и было временно прекращено.

Тогда внимание исследователей сосредоточилось на проопухолевой (т. е. способствующей росту опухоли) активности ФНО, включающей формирование опухолевого микроокружения, поддержание пролиферации, выживания и метастазирования раковых клеток, в первую очередь за счет индукции ангиогенеза, процесса, имеющего решающее значение для роста опухоли и метастазирования, при котором ФНО стимулирует образование новых кровеносных сосудов, обеспечивая выживание опухолевых клеток [56, 57].

Доклинические исследования показали, что увеличение концентрации ФНО препятствует накоплению CD8⁺ Т-клеток в лимфатических узлах, дренирующих опухоль, и опухолях посредством активации своих рецепторов и снижает противоопухолевую активность НК-клеток, повышая уровень молекул TIM-3 и снижая уровень молекул NKG2D при эзофагеальных раках. ФНО способствует пролиферации Treg и выживанию особых миелоидных клеток с супрессорной активностью. Более того, рецептор второго типа ФНО (ФНО-R2) рассматривается сейчас как иммунная контрольная точка, регулирующая функцию НК-клеток, что предполагает возможности использования рецептора ФНО в качестве мишени при злокачественных опухолях. Все это в совокупности определяет роль ФНО как иммуносупрессора и цитокина, более способствующего росту опухоли, нежели ее разрушению [58–66].

Полученные факты продвинули разработку методов, направленных на блокаду ФНО, и доклинические исследования показали, что блокада ФНО усиливает терапевтический эффект лечения анти-PD-1, повышая частоту отторжения опухоли с 20 % при применении только анти-PD-1 до 75 % в сочетании с ингибированием ФНО [67, 68]. Установлено, что ингибирование ФНО повышает чувствительность к доксорубину при раке молочной железы [69].

Но и относительно применения ингибиторов ФНО мнения исследователей разделились, поскольку зарегистрированы факты, что анти-ФНО препараты, применяемые при лечении ревматоидного артрита, повышали вероятность развития рака кожи. В частности, в исследовании 2025 г., включившем метаанализ данных 1 759 200 пациентов, авторы пришли к выводу о том, что,

по сравнению с другими биологическими препаратами, ингибиторы ФНО в наибольшей степени повышают риск развития рака кожи. У пациентов, получавших ингибиторы ФНО, по сравнению с нативными пациентами отмечались следующие абсолютные риски специфических раков кожи: базальноклеточная карцинома — 0,32 % (95 % доверительный интервал 0,23–0,40 %; $P < 0,0001$), плоскоклеточная карцинома кожи — 0,09 % (95 % ДИ 0,03–0,15 %; $P = 0,0042$) и меланома кожи — 0,02 % (95 % ДИ –0,02–0,06 %; $P = 0,329$). Другие классы биологических препаратов не показывали значимого увеличения риска злокачественных новообразований по сравнению с пациентами без биологических препаратов. В заключение авторы акцентируют внимание на том, что применение анти-ФНО у пациентов с инициальными кожными проблемами должно быть очень взвешенным [70–75].

Подобные противоречия в действии ФНО в отношении рака обусловлены тем, что реализация действия ФНО на клетках-мишенях осуществляется путем взаимодействия с двумя различными рецепторами: 1-го (ФНО-R1) и 2-го типов (ФНО-R2) и существованием как растворимой, так и мембранной формы самого ФНО (рисунок 3) [76].

Экспрессия рецепторов ФНО зависит от типа клеток. ФНО-R1 экспрессируется в большинстве типов клеток и играет основную роль в организации воспаления и гибели клеток, в то время как экспрессия ФНО-R2 больше свойственна иммунным клеткам и опосредует иммунный ответ в биологической системе [77–78].

Если не вдаваться в детали молекулярных взаимодействий на уровне сигнальных путей, представленных на рисунке 3, можно говорить, что связывание растворимого ФНО с ФНО-R1 приводит к формированию двух сигнальных комплексов: I и II-го типов. Активация комплекса II типа приведет в конечном итоге к гибели клетки-мишени путем апоптоза. Кроме того, прямое взаимодействие ФНО с рецептором 1-го типа в отсутствие фермента каспазы приведет клетку-мишень к гибели другим путем — некроптозом. Активация комплекса второго-первого типа при условии, что ФНО прореагировал одновременно с обоими своими рецепторами, приведет,

напротив, к активации и выживанию клеток мишеней и индуцирует иммунные реакции посредством стимуляции моноцитов, макрофагов и Т-клеток [80]. Важно, что экспрессия рецепторов ФНО может регулироваться цитокинами, такими как интерфероны, включая интерферон-гамма, что и опосредует упомянутый выше синергизм этих цитокинов, а также другими внутриклеточными факторами, включая доступность нижележащих молекул для формирования сигнальных комплексов [81–84].

Таким образом, можно говорить, что в основе проопухолевого эффекта ФНО лежит активация иммунных клеток и клеток эндотелия сосудов через взаимодействие цитокина с обоими своими рецепторами одновременно. Это приводит к активации всех воспалительных каскадов, значительно увеличивает проницаемость капилляров, в результате чего большое количество крови поступает в интерстициальное пространство, вызывая гипотонию и шок. Взаимодействие цитокина только с рецептором 1-го типа (ФНО-Р1) запускает процессы клеточной гибели (апоптоза) по классическому сигнальному пути, обеспечивая противоопухолевый эффект. При этом сценарии нормальные клетки организма защищены от разрушающего действия цитокина в силу регуляции экспрессии ФНО-Р1. Выявление подобных особенностей сделало целесообразной разработку инновационных гибридных молекул на основе ФНО, у которых функция взаимодействия цитокина с ФНО-Р2 нарушена. Была создана оригинальная молекула, содержащая два биологически активных соединения: ФНО и тимозин- $\alpha 1$, которая обладала очень низкой системной токсичностью при сохранении противоопухолевых свойств. Этот препарат получил название «Рефнот», прошел все необходимые фазы регистрационных клинических исследований и в 2009 г. получил регистрационное удостоверение лекарственного средства, выданное Мини-

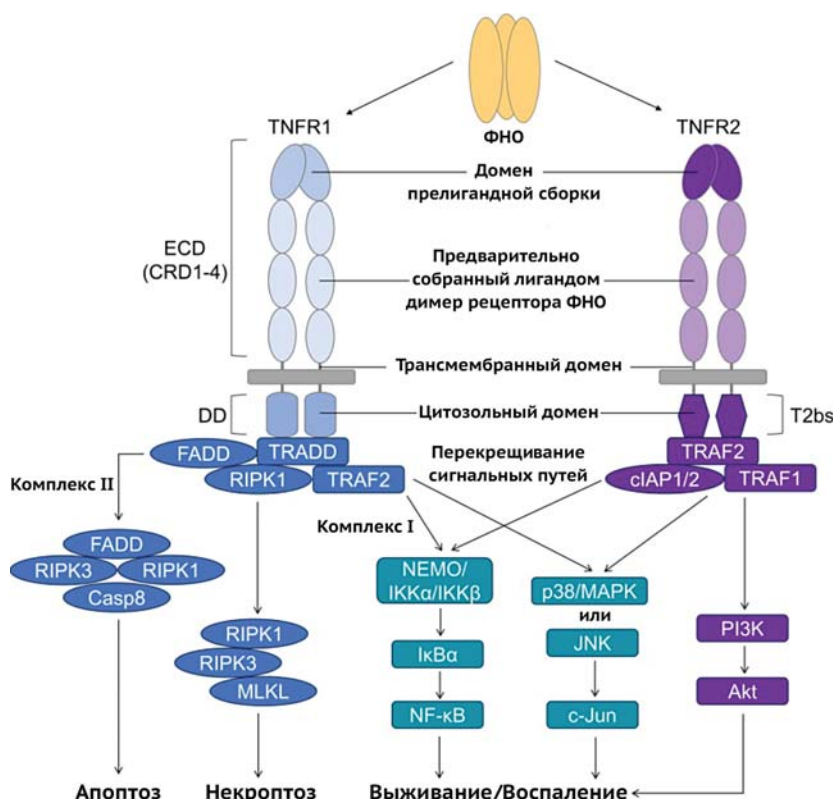


Рис. 3. Неоднозначность биологических эффектов ФНО, обусловленная наличием двух различных рецепторов. Адаптировано из Lo CH. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2025 [79]

стерством здравоохранения РФ, для применения в онкологии [85, 86].

Инновационность препарата «Рефнот» заключается в том, что он не может активировать ФНО-Р2 даже при 100-кратной дозе, как показали доклинические исследования препарата. При этом препарат сохраняет только функцию активации ФНО-Р1, т. е. проявляет токсичность для клеток-мишеней (опухолевых клеток). В то же время присутствие слитого тимозина добавляет функцию регулирования иммунной системы и снижения побочных эффектов радиотерапии и химиотерапии, что дает возможность использовать препарат в клинической практике в высоких дозах с несерьезными побочными реакциями [87, 88].

Следует отметить, что и сам по себе тимозин альфа-1 обладает противоопухолевым эффектом и его применение приводит к увеличению общей выживаемости у пациентов с гепатоцеллюлярным раком на фоне вирусного гепатита В и демонстрирует противоопухолевый

эффект в экспериментальных моделях меланомы [89–91].

Второй компонент цитокиногенетической терапии, препарат «Ингарон», представляет собой рекомбинантный интерферон-гамма (ИФН-г), еще один важнейший цитокин человеческого организма, единственный представитель семейства интерферонов второго типа (ИФН-II). ИФН-г — «универсальный солдат» с противовирусными, противоопухолевыми и иммуномодулирующими функциями. Он играет центральную роль в управлении как врожденными, так и адаптивными иммунными реакциями. В условиях воспаления ИФН-г способствует активации иммунного ответа, помогая обезвреживанию патогенов, а также предотвращая чрезмерную иммунную активацию и повреждение тканей. В составе опухолевого микроокружения ИФН-г может проявлять как противоопухолевую, так и проопухолевую активность, что в значительной степени зависит от продолжительности и интенсивности передачи сигналов [92–94].

Первоначально, наряду с цитотоксическими гранулами лимфоцитов перфорином, гранзимом и ФНО, ИФН-г был идентифицирован как цитотоксический цитокин, индуцирующий апоптоз в опухолевых клетках. Он усиливает реакцию на молекулы воспаления (лиганды TLR и ФНО), значительно увеличивает цитотоксическую функцию NK-клеток и количество M1-макрофагов, обеспечивая их фагоцитарную активность, в т. ч. и против опухолевых клеток. Это важнейший аутокринный фактор врожденного иммунного ответа и паракринный фактор адаптивного иммунного ответа [95–99].

ИФН-г участвует и в воспалительном процессе, способствуя дифференцировке наивных CD4⁺ Т-клеток в Th1- и Th2-клетки, увеличивая цитотоксическую функцию CD8⁺ Т-клеток и уменьшая пролиферацию Treg [100–102]. В дендритных клетках передача сигналов ИФН-г способствует их созреванию, продукции ИЛ-12, ИЛ-1 β , приводящих к дальнейшей активации CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток. Эти клетки могут стимулироваться в воспалительном или опухолевом микроокружении антигенами, секретируемыми опухолью или патогеном, а также самим ИФН-г посредством положительной обратной связи или другими цитокинами (ИЛ-12, ИЛ-15

и ИЛ-18) для активации продукции ИФН-г [103–107].

Свои биологические функции ИФН-г реализует, взаимодействуя с гетеродимерным рецептором, состоящим из двух субъединиц, рецептора ИФН-1 (ИФН-г-P1) и рецептора ИФН-2 (ИФН-г-P2), экспрессирующихся на поверхности почти всех типов клеток [108].

В целом, учитывая его цитостатические, проапоптотические и антипролиферативные свойства и отдельные экспериментальные исследования, ИФН-г представляется многообещающим кандидатом для иммунотерапии у онкологических пациентов [109].

Однако следует учитывать, что существует вероятность развития проопухолевого эффекта ИФН-г. Подобно интерферонам 1-го типа, длительное воздействие ИФН-г приводит к усилению регуляции иммуноингибирующих молекул, таких как PD-L1, PD-L2, CTLA-4 и индоламин-2,3-диоксигеназа, что способствует уходу опухолевой клетки от иммунного надзора. Кроме того, некоторые опухолевые клетки избегают противоопухолевых эффектов ИФН-г посредством модификации рецептора цитокина [110–112].

Интересно отметить, что у пациентов, реагирующих на терапию анти-PD-1, наблюдалось заметное повышение активности гена, связанного с ИФН-г, что отличало их от тех, кто на такую терапию не реагировал [113–115]. А устойчивость опухоли к ингибитору другой иммунной точки, анти-CTLA-4 антителам, у пациентов с меланомой была часто связана с дефицитом ИФН-г-пути, включая потерю генов ИФН-г-R и некоторых внутриклеточных компонентов его сигнального пути (JAK2, IFIT, MTAР и IRF1). Показано, что ИФН-г стимулирует инфильтрацию Т-клеток, повышая экспрессию основных комплексов гистосовместимости (МНС) и PD-L1 в опухолях, одновременно ограничивая накопление иммуносупрессивных компонентов, таких как M2 макрофаги с фенотипом CXCR2+CD68⁺, что также опосредует противоопухолевый эффект ИФН-г. Следовательно, сочетание ИФН-г с анти-PD-1/PD-L1 для оптимальной иммунотерапии рака представляется весьма рациональным. С учетом же описанного выше синергизма в противоопухолевом эффекте ИФН-г и ФНО разработка противоопухолевой

лекарственной терапии, основанной на сочетании двух данных цитокинов, также представляется разумной [116–119].

Цитокиногенетическая терапия: что на практике?

Как уже отмечено выше, использование рекомбинантного ФНО было прекращено из-за высокой токсичности терапевтической дозы, несмотря на многочисленные позитивные экспериментальные исследования.

Однако разработка препарата модифицированного цитокина (ФНО-Т) изменила взгляды на применение ФНО в противоопухолевой терапии. Так, при проведении сравнительного исследования применения ФНО-Т («Рефнот») в комбинации с химиотерапией у 276 пациенток с диагнозом тройного негативного метастатического рака молочной железы, ранее не получавших лечение, установлено, что медиана выживаемости без прогрессирования и показатели общей выживаемости были достоверно выше в группе ФНО-Т и составили 8,4 против 5,8 месяца и 72 против 55 % соответственно при сравнении с группой контроля ($p < 0,05$). При этом цитокинотерапия не увеличивала негематологическую токсичность. На основании результатов исследования авторами сделан вывод о том, что комбинация химиотерапевтической схемы АС в сочетании с ФНО-Т при нелеченом диссеминированном тройном негативном раке молочной железы обладает приемлемой токсичностью при улучшении онкологических результатов [120].

Были исследованы возможности перитуморального (т. е. внутриопухолевого) введения ФНО-Т в комбинации с неоадьювантным режимом FAC и PA для лечения пациенток с диагнозом рак молочной железы IIВ–IIIВ стадии. При перитуморальном введении 200 000 МЕ рекомбинантного ФНО-Т в первый — пятый день каждого курса лекарственной терапии было зафиксировано достоверное увеличение частоты объективных эффектов. Процент достижения объективного ответа в виде частичного и полного регресса опухоли и лимфоузлов в основной группе был выше, чем в контрольной, — 80,0 против 71,7 % ($p < 0,05$), полный регресс опухоли фиксировался в 2,2 раза чаще (16,6 и 7,7 % соот-

ветственно, $p < 0,05$). За время лечения ни у одной из пациенток основной группы не наблюдалось прогрессии опухолевого прогресса в отличие от группы контроля, где у 5,8 % больных отмечалось прогрессирование злокачественного процесса. По данным морфологического исследования выявлено увеличение числа наблюдений лечебного патоморфоза III–IV-й степени, снижение числа микрососудов в опухоли относительно их количества до начала лечения [121].

ИФН- γ как в фундаментальных, так и в клинических исследованиях был признан фактором, способствующим прямому или косвенному уничтожению опухолей благодаря взаимодействию с другими иммунными составляющими опухолевого микроокружения.

Например, внутрибрюшинное введение рекомбинантного человеческого ИФН- γ приводило к полной регрессии опухоли (CR) у 23 % пациенток с диагнозом рак яичников. В терапии рака яичников первой линии комбинация химиотерапии с подкожным введением ИФН- γ продемонстрировала более высокую терапевтическую эффективность по сравнению с химиотерапией без цитокинотерапии (трехлетняя выживаемость без прогрессирования (PFS) 51 против 38 %, среднее время до прогрессирования — 48 против 17 месяцев) [122, 123].

Вместе с тем отдельные клинические исследования III фазы, включавшие данные пациентов с распространенными карциномами яичников и первичными карциномами брюшины, определили, что ИФН- γ не смог обеспечить дополнительных преимуществ для выживания. Вместо этого промежуточный анализ показал, что пациенты, получавшие химиотерапию в сочетании с подкожной терапией ИФН- γ , имели более низкую общую выживаемость (ОВ) и повышенный риск гематологической токсичности [124].

Эти результаты подчеркивают необходимость проведения дополнительных исследований для выработки показаний к включению ИФН- γ в схемы противоопухолевой терапии.

Закономерно, что дальнейшее развитие цитокинотерапии следует рассматривать в контексте применения различных комбинаций. Одной из предлагаемых комбинаций является сочетание препаратов на основе модифицированного

Таблица 1

Клинические исследования противоопухолевого эффекта ИФН-γ

| Номер исследования | Тип опухоли | Комбинация с химиопрепаратами | Фаза исследования/статус на 2024 год |
|--------------------|--|--|--------------------------------------|
| NCT03112590 | HER2-позитивный рак молочной железы | Паклитаксел, Трастузумаб, Пертузумаб | I/II Завершено |
| NCT00002637 | Рак предстательной железы | Генномодифицированная вакциноterapia опухолевыми клетками | I/II Завершено |
| NCT00786643 | Колоректальный рак | 5-Фторурацил, Лейковорин, Бевацизумаб | II / Завершено |
| NCT00002796 | Колоректальный рак | Фторурацил, фенилбутират натрия, Индометацин | I/II Завершено |
| NCT00047632 | Карцинома яичников/брюшины | Монотерапия | III / Завершено |
| NCT00001296 | Меланома | Мелфалан и ФНО | III / Завершено |
| NCT00501644 | Рак яичников/фаллопиевых труб/брюшины | Карбоплатин и ГМ-КСФ | II / Завершено |
| NCT00002505 | Солидные опухоли | Вакцина на основе лизата опухолевых клеток | II / Завершено |
| NCT00616720 | Множественная миелома и плазмноклеточные новообразования | Аутологичная дендритно-клеточная вакцина APC8020 | II / Завершено |
| NCT01082887 | Меланома | Адоптивный перенос ОИЛ и ИФН-γ аденовируса | I/II Завершено |
| NCT00057447 | Неходжкинская лимфома | Ритуксимаб | I/II / Завершено |
| NCT00394693 | В-клеточная лимфома | ИФН-γ аденовирус | II / Завершено |
| NCT00002475 | Солидные опухоли | Аллогенная вакцина против опухолевых клеток и циклофосфамид | II / Завершено |
| NCT00070187 | Лимфома | Альдеслейкин, Филграстим, химиотерапия и трансплантация костного мозга | II/III / Завершено |
| NCT02380443 | Колоректальный рак | Вакцина против рака In-Situ, Криоабляция | II / Завершено |
| NCT00006113 | Меланома | Вакциноterapia рака и Альдеслейкин | II / Завершено |
| NCT00024271 | Злокачественная мезотелиома | Хирургия, химиотерапия и лучевая терапия | II / Неизвестно |
| NCT02550678 | Новообразование кожи | ASN-002 (аденовирус) и 5-FU | I/II / Завершено |
| NCT00002761 | Лейкемия | Альдеслейкин, Филграстим, химиотерапия и трансплантация костного мозга | I/II Изъятый |

Примечание: ОИЛ — опухоль-инфильтрирующие лимфоциты, ГМ-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный колонистимулирующий фактор; ФНО — фактор некроза опухоли, ИФН-γ — интерферон гамма.

ФНО, слитого с тимозином-альфа (ФНО-Т, «Рефнот»), и рекомбинантного ИФН-гамма («Ингарон») с учетом индивидуальных, в т. ч. и генетических, особенностей пациента, т. е. метода цитокиногенетической терапии.

Опубликованные данные исследований показали эффективность данного подхода в комбинации со стандартным лечением у больных раком поджелудочной железы, яичников, меланомой, гепатоцеллюлярным раком, нелиоминальным, HER2/neu+ раком молочной железы и метастатическим раком шейки матки [125–129].

Имеется клиническое наблюдение об эффективности комбинированной терапии с применением цитокинов при такой агрессивной опухоли как глиобластома [130].

Важно отметить, что показано успешное ингаляционное введение препаратов, что продемонстрировано в клиническом наблюдении пациентки с диагнозом РМЖ и образованием в легком неясного генеза, где подобный подход привел к регрессии образований в легком. Важно отметить, что природа образований в легком в данном случае не была установлена (мета-стаз –? воспаление –?) [131].

Основываясь на данных этих клинических наблюдений, можно говорить о том, что применение цитокиногенетической терапии препаратами ФНО-Т и ИФН-гамма в комплексной терапии злокачественных опухолей может способствовать не только повышению эффективности противоопухолевого лечения, но и сохранению высокого качества жизни пациента, в первую очередь за счет уменьшения выраженности побочных эффектов химиолучевой терапии, что с учетом приемлемой токсичности препаратов, применяемых в данной схеме, позволяет рассматривать их включение в лечебные протоколы онкологических пациентов на различных этапах противоопухолевого лечения.

Заключение

Клинические наблюдения по эффективности цитокиногенетической терапии с применением препаратов ФНО-Т и ИФН-гамма дают основание полагать, что в отдельных клинических группах подобная терапия может оказывать положительный противоопухолевый эффект. В первую очередь подобную терапию следует рассматривать у пациенток с раком молочной железы, как с первично-операбельным (на этапе неoadьювантного лекарственного лечения), так и с тройным негативным метастатическим раком молочной железы. Для оценки возможности широкого применения метода цитокиногенетиче-

ской терапии в лечении других нозологических форм рака целесообразно проведение дополнительных, в т. ч. рандомизированных клинических исследований, поскольку, несмотря на общие закономерности в биологии развития опухолей, каждый пациент уникален, и реакция на цитокиногенетическую терапию может варьировать в зависимости от конкретных генетических и молекулярных характеристик опухоли, а также от особенностей генетики самого пациента. Кроме того, важно учитывать и возможные побочные эффекты, которые могут возникнуть при использовании иммунотерапевтических методов. Некоторые пациенты могут испытывать сильные иммунные реакции, такие как лихорадка, усталость или боль в мышцах, что может стать препятствием для продолжения терапии.

Таким образом, цитокиногенетическая терапия предоставляет новые возможности в лечении и поддерживающей терапии для онкологических пациентов, касающиеся не только улучшения выживаемости, но и, что немаловажно, качества жизни. Проводимые исследования продолжают открывать новые горизонты в понимании механизма действия и способов применения цитокинов, что может привести к разработке более эффективных лечебных стратегий, способных изменить подход к контролю над раком.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н. И. Переводчиковой, В. А. Горбуновой. 4-е изд. Расш. и доп. — М.: Практическая медицина, 2018. — С. 271–277, 58–65.
2. Ярилин А. А. Иммунология: учебник. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 752 с.
3. Liu, C. et al. Cytokines: from clinical significance to quantification. *Adv. Sci.* 8, e2004433 (2021).
4. Berraondo, P. et al. Cytokines in clinical cancer immunotherapy. *Br. J. Cancer* 120, 6–15 (2019).
5. Propper, D. J. & Balkwill, F. R. Harnessing cytokines and chemokines for cancer therapy. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 19, 237–253 (2022).
6. Lippitz, B. E. Cytokine patterns in patients with cancer: a systematic review. *Lancet Oncol.* 14, e218–e228 (2013).
7. Yi, M. et al. TGF- β : a novel predictor and target for anti-PD-1/PD-L1 therapy. *Front. Immunol.* 13, 1061394 (2022).
8. Qin, S. et al. Recent advances on anti-angiogenesis receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *J. Hematol. Oncol.* 12, 27 (2019).
9. Waldmann, T. A. Cytokines in cancer immunotherapy. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 10, a028472 (2018).
10. Kirkwood, J. M. et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J. Clin. Oncol.* 14, 7–17 (1996).
11. Groopman, J. E. et al. Recombinant alpha-2 interferon therapy for Kaposi's sarcoma associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Intern. Med.* 100, 671–676 (1984).

12. Golomb, H. M. et al. Alpha-2 interferon therapy of hairy-cell leukemia: a multicenter study of 64 patients. *J. Clin. Oncol.* 4, 900–905 (1986).
13. Solal-Celigny, P. et al. Recombinant interferon alfa-2b combined with a regimen containing doxorubicin in patients with advanced follicular lymphoma. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. N. Engl. J. Med.* 329, 1608–1614 (1993).
14. Atkins, M. B. et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J. Clin. Oncol.* 17, 2105–2116 (1999).
15. Fyfe, G. et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J. Clin. Oncol.* 13, 688–696 (1995).
16. Silk A. W., Margolin K. Cytokine Therapy. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, 2019, Vol. 33, no. 2, pp. 261–274.
17. Kennedy, L. B. & Salama, A. K. S. A review of cancer immunotherapy toxicity. *CA Cancer J. Clin.* 70, 86–104 (2020).
18. Weng, J. et al. Exploring immunotherapy in colorectal cancer. *J. Hematol. Oncol.* 15, 95 (2022).
19. Wang, Y. et al. Immune checkpoint modulators in cancer immunotherapy: recent advances and emerging concepts. *J. Hematol. Oncol.* 15, 111 (2022).
20. Atallah-Yunes, S. A. & Robertson, M. J. Cytokine based immunotherapy for cancer and lymphoma: biology, challenges and future perspectives. *Front. Immunol.* 13, 872010 (2022).
21. Balkwill, F. & Mantovani, A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 357, 539–545, (2001).
22. Briukhovetska, D. et al. Interleukins in cancer: from biology to therapy. *Nat. Rev. Cancer* 21, 481–499 (2021).
23. Li, T. et al. Bispecific antibody targeting TGF- β and PD-L1 for synergistic cancer immunotherapy. *Front. Immunol.* 14, 1196970 (2023).
24. Yi, M. et al. Synergistic effect of immune checkpoint blockade and antiangiogenesis in cancer treatment. *Mol. Cancer* 18, 60 (2019).
25. Бережная Н. М. Роль клеток системы иммунитета в микроокружении опухоли. II. Взаимодействие клеток системы иммунитета с другими компонентами микроокружения // *Онкология*. — 2009. — Т. 11, № 2. — С. 86–93.
26. Симбирцев А. С. Цитокины в иммуногенезе и лечении аллергии // *Российский аллергологический журнал*. — 2007. — № 1. — С. 5–19
27. Schmiegel W. H., Caesar J., Kalthoff H., et al. Antiproliferative effects exerted by recombinant human tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and interferon-gamma (IFN-gamma) on human pancreatic tumor cell lines. *Pancreas.* 1988;3:180-188.
28. Kimura M., Haisa M., Uetsuka H., et al. TNF combined with IFN-alpha accelerates NF-kappaB-mediated apoptosis through enhancement of Fas expression in colon cancer cells. *Cell Death Differ.* 2003;10:718-728.
29. Abadie A., Wietzerbin J. Involvement of TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) induction in interferon gamma-mediated apoptosis in Ewing tumor cells. *Ann NY Acad Sci.* 2003;1010:117-120.
30. Kim H. S., Kim S., Lee M. S. IFN-gamma sensitizes MIN6N8 insulinoma cells to TNF-alpha-induced apoptosis by inhibiting NF-kappaB-mediated XIAP upregulation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;336:847-853.
31. Zhang B., Karrison T., Rowley D. A., et al. IFN-gamma and TNF-dependent bystander eradication of antigen-loss variants in established mouse cancers. *J Clin Invest.* 2008;118:1398-1404.
32. Wang R., Jaw J. J., Stutzman N. C., et al. Natural killer cell-produced IFN-gamma and TNF-alpha induce target cell cytotoxicity through up-regulation of ICAM-1. *J Leukoc Biol.* 2012;91:299-309.
33. Muller-Hermelink N., Braumuller H., Pichler B., et al. TNFR1 signaling and IFN-gamma signaling determine whether T cells induce tumor dormancy or promote multistage carcinogenesis. *Cancer Cell.* 2008;13:507-518.
34. Shen J., Xiao Z., Zhao Q., et al. Anti-cancer therapy with TNF α and IFN γ : A comprehensive review. *Cell Prolif.* 2018 Aug;51(4):e12441. doi: 10.1111/cpr.12441. Epub 2018 Feb 26. PMID: 29484738; PMCID: PMC6528874
35. Маливанова Т. Ф., Юрченко В. А., Скоромыслова Е. В., Мазуренко Н. Н. Влияние полиморфизма -308(G/A)TNF на общую выживаемость больных раком молочной железы // *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*. — 2012. — № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-polimorfizma-308-g-a-tnf-na-obschuyu-vyzhivaemost-bolnyh-rakom-molochnoy-zhelezy> (дата обращения: 06.10.2025).
36. Хазова Е. В., Булашова О. В., Валеева Е. В. Полиморфизм гена фактора некроза опухоли rs1800629 у пациентов с атеросклеротическими сердечнососудистыми заболеваниями: обзор литературы // *Consilium Medicum*. — 2023. — № 10. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/polimorfizm-gena-faktora-nekroza-opuholi-rs1800629-u-patsientov-s-ateroskleroticheskimi-serdechnosodistymi-zabolevaniyami-obzor> (дата обращения: 06.10.2025)
37. Feng, H., Kuai, Jh., Zhang, My. et al. Tumor necrosis factor-alpha gene -308G>A polymorphism alters the risk of hepatocellular carcinoma in a Han Chinese population. *Diagn Pathol* 9, 199 (2014). <https://doi.org/10.1186/s13000-014-0199-3>.

38. Рогалев А. В., Семикоз Н. Г., Кишеня М. С., Пицулина С. В. Ассоциация генетических вариантов rs1800629 TNF α и rs3775291 TLR3 с развитием рака шейки матки и прогнозом выживаемости // Альманах клинической медицины. — 2025. — Т. 53. — № 2. — С. 83–94. doi: 10.18786/2072–0505–2025–53–009.
39. Kuguyo, Oppah & Tsikai, Nomsa & Thomford, Nicholas Ekow & Magwali, Thulani & Madziyire, Mugove & Nhachi, Charles & Matimba, Alice & Dandara, Collet. (2018). Genetic Susceptibility for Cervical Cancer in African Populations: What Are the Host Genetic Drivers? OMICS: A Journal of Integrative Biology. 22. 468–483. 10.1089/omi.2018.0075.
40. Юлдашева Д. Ю., Каримов Х. Я., Нажмутдинова Д. К., Бобоев К. Т. Роль генотипических вариантов полиморфизма RS1800629 гена фактора некроза опухоли- α в формировании интраэпителиальных неоплазий шейки матки // Акушерство и гинекология. — 2016. — № 1.
41. Архипова А. А., Анищенко В. В. Связь между полиморфизмом гена $\text{tnf-}\alpha$ -308g/a и риском рака желудка // МВК. — 2020. — № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/svyaz-mezhdu-polimorfizmom-gena-tnf-308g-a-i-riskom-raka-zheludka> (дата обращения: 06.10.2025).
42. Yang J. P., Hyun M. H., Yoon J. M., et al.. Association between TNF- α -308 G/A gene polymorphism and gastric cancer risk: a systematic review and meta-analysis. Cytokine. 2014 Dec;70(2):104–14. doi: 10.1016/j.cyto.2014.07.005. Epub 2014 Aug 12. PMID: 25125137.
43. Маливанова Т. Ф., Астрелина Т. А., Кобзева И. В., [и др.]. Особенности системного ответа на адъювантную лучевую терапию у носителей полиморфизма-308(G/A)TNF больных раком молочной железы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. — 2023. — Т. 68. № 6. — С. 92–98. DOI:10.33266/1024–6177–2023–68–6-92–98.
44. Refaat, S., Al-Rashidi, H. E., El Azeem, R. A. A. et al. The functional TNF- α -308G>a single-nucleotide polymorphism (rs1800629): association with the predictive indices of breast cancer carcinogenesis. Breast Cancer Res Treat 210, 57–70 (2025). <https://doi.org/10.1007/s10549–024–07536-y>.
45. Куликов Е. П., Григоренко В. А., Мерцалов С. А., Судаков А. И. Полиморфизмы генов TNF и MMP1 и их ассоциация с клиническими аспектами колоректального рака // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2022. № 10. — С. 103–110. <https://doi.org/10.31146/1682–8658-ecg-206–10–103–110>
46. Carswell, E. A. et al. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. Proc. Natl Acad. Sci. USA 72, 3666–3670 (1975).
47. Beutler, B. et al. Identity of tumour necrosis factor and the macrophage-secreted factor cachectin. Nature 316, 552–554 (1985).
48. Pennica D., Nedwin G. E., Hayflick J. S., et al. Human tumour necrosis factor: precursor structure, expression and homology to lymphotoxin. Nature, 1984, Vol. 312, pp. 724–729.
49. Petersen S. L., Wang L., Yalcin-Chin A., et al. Autocrine TNF alpha signaling renders human cancer cells susceptible to Smac-mimetic-induced apoptosis. Cancer Cell., 2007, Vol. 12, pp. 445–456.
50. Wang X., Lin Y. Tumor necrosis factor and cancer, buddies or foes? Acta Pharmacol. Sin., 2008, Vol. 29, no. 11, pp. 1275–1288.
51. Славина Е. Г., Бигвава Х. А., Заботина Т. Н., [и др.]. Модификация фактором некроза опухоли (ФНО) цитотоксического и апоптотического действия противоопухолевых лекарств в клетках меланомы человека // Российский биотерапевтический журнал. — 2009. — Т. 8, № 4. — С. 37–44.
52. Wang X., Lin Y. Tumor necrosis factor and cancer, buddies or foes? Acta Pharmacol. Sin., 2008, Vol. 29, no. 11, pp. 1275–1288
53. Alexander H. R. Jr, Bartlett D. L., Libutti S. K., et al. Analysis of factors associated with outcome in patients undergoing isolated hepatic perfusion for unresectable liver metastases from colorectal center. Ann. Surg. Oncol., 2009, Vol. 16, no. 7, pp. 1852–1859
54. Waters, J. P., Pober, J. S. & Bradley, J. R. Tumour necrosis factor and cancer. J. Pathol. 230, 241–248 (2013).
55. Balkwill, F. Tumour necrosis factor and cancer. Nat. Rev. Cancer 9, 361–371 (2009)
56. Chen, A. Y., Wolchok, J. D. & Bass, A. R. TNF in the era of immune checkpoint inhibitors: friend or foe? Nat. Rev. Rheumatol. 17, 213–223 (2021).
57. Fräter-Schröder, M. et al. Tumor necrosis factor type alpha, a potent inhibitor of endothelial cell growth in vitro, is angiogenic in vivo. Proc. Natl Acad. Sci. USA 84, 5277–5281 (1987).
58. Bertrand, F. et al. Blocking tumor necrosis factor α enhances CD8 T-cell dependent immunity in experimental melanoma. Cancer Res. 75, 2619–2628 (2015).
59. Zheng, Y. et al. TNF- α -induced Tim-3 expression marks the dysfunction of infiltrating natural killer cells in human esophageal cancer. J. Transl. Med. 17, 165 (2019).
60. Ivagnès, A. et al. TNFR2/BIRC3-TRAF1 signaling pathway as a novel NK cell immune checkpoint in cancer. Oncoimmunology 7, e1386826 (2018).

61. Grinberg-Bleyer, Y. et al. Pathogenic T cells have a paradoxical protective effect in murine autoimmune diabetes by boosting Tregs. *J. Clin. Invest.* 120, 4558–4568 (2010).
62. Chen, X. et al. Cutting edge: expression of TNFR2 defines a maximally suppressive subset of mouse CD4+CD25+FoxP3+ T regulatory cells: applicability to tumor-infiltrating T regulatory cells. *J. Immunol.* 180, 6467–6471 (2008).
63. Chen, X. et al. TNFR2 expression by CD4 effector T cells is required to induce fullfledged experimental colitis. *Sci. Rep.* 6, 32834 (2016).
64. Zhao, X. et al. TNF signaling drives myeloid-derived suppressor cell accumulation. *J. Clin. Invest.* 122, 4094–4104 (2012).
65. Sade-Feldman, M. et al. Tumor necrosis factor- α blocks differentiation and enhances suppressive activity of immature myeloid cells during chronic inflammation. *Immunity* 38, 541–554 (2013).
66. Ren, G. et al. CCR2-dependent recruitment of macrophages by tumor-educated mesenchymal stromal cells promotes tumor development and is mimicked by TNF α . *Cell Stem Cell* 11, 812–824 (2012).
67. Bertrand, F. et al. TNF α blockade overcomes resistance to anti-PD-1 in experimental melanoma. *Nat. Commun.* 8, 2256 (2017).
68. Liu, L. et al. A bacteria-based system expressing anti-TNF- α nanobody for enhanced cancer immunotherapy. *Signal Transduct. Target Ther.* 8, 134 (2023).
69. Zhang, Z., Lin, G., Yan, Y., et al.. Transmembrane TNF-alpha promotes chemoresistance in breast cancer cells. *Oncogene* 2018, 37, 3456–3470.
70. Lauck, Kyle C. et al. Cutaneous malignancy after biologic therapy for inflammatory disease: An active comparator, retrospective cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 93, Issue 3, 724 — 732.
71. Li J., Zhang Z., Wu X., et al. (2021) Risk of Adverse Events After Anti-TNF Treatment for Inflammatory Rheumatological Disease. A Meta-Analysis. *Front. Pharmacol.* 12:746396. doi: 10.3389/fphar.2021.746396.
72. Raaschou P., Simard J. F., Holmqvist M., Askling J. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden *BMJ* 2013; 346:f1939 doi:10.1136/bmj.f1939.
73. Бзарова Т. М., Алексеева Е. И., Валиева С. И., [и др.]. Безопасность применения ингибиторов фактора некроза опухоли α во взрослой и детской ревматологической практике // ВСП. — 2010. — № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/bezopasnost-primeneniya-ingibitorov-faktora-nekroza-opuholi-a-vo-vzrosloy-i-detskoy-revmatologicheskoy-praktike> (дата обращения: 06.10.2025).
74. Flendrie, M., Vissers, W. H., Creemers, M. C. et al. Dermatological conditions during TNF- α -blocking therapy in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther* 7, R666 (2005). <https://doi.org/10.1186/ar1724>
75. Каратеев Д. Е. Вопросы безопасности терапии ингибиторами ФНО α // Современная ревматология. — 2009. — № 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/voprosy-bezopasnosti-terapii-ingibitorami-fno-a> (дата обращения: 06.10.2025).
76. Gough P., Myles I. A.. Tumor necrosis factor receptors: pleiotropic signaling complexes and their differential effects, *Front. Immunol.* 11 (2020).
77. Preedy M. K., White M. R. H., Tergaonkar V. Cellular heterogeneity in TNF/TNFR1 signalling: live cell imaging of cell fate decisions in single cells, *Cell Death Dis.* 15 (3) (2024) 202.
78. Yang S., et al. Differential roles of TNF α -TNFR1 and TNF α -TNFR2 in the differentiation and function of CD4+Foxp3+ induced Treg cells in vitro and in vivo periphery in autoimmune diseases, *Cell Death Dis.* 10 (1) (2019) 27
79. Lo C. H. TNF receptors: Structure-function relationships and therapeutic targeting strategies. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2025 Jan;1867(1):184394. doi: 10.1016/j.bbmem.2024.184394. Epub 2024 Oct 22. PMID: 39442606
80. Wajant H., Siegmund D., TNFR1 and TNFR2 in the control of the life and death balance of macrophages, *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 7 (2019).
81. Ji L., et al. The crucial regulatory role of type I interferon in inflammatory diseases, *Cell Biosci.* 13 (1) (2023) 230.
82. Karki R., et al. Synergism of TNF α and IFN- γ triggers inflammatory cell death, tissue damage, and mortality in SARS-CoV-2 infection and cytokine shock syndromes, *Cell* 184 (1) (2021) 149–168.e17.
83. Sedger L. M., McDermott M. F., TNF and TNF-receptors: from mediators of cell death and inflammation to therapeutic giants — past, present and future. *Cytokine Growth Factor Rev.* 25 (4) (2014) 453–472.
84. Gough P., Myles I. A.. Tumor necrosis factor receptors: pleiotropic signaling complexes and their differential effects. *Front. Immunol.* 11 (2020).
85. Решетников А. В., Присяжная Н. В., Соболев К. Э. Медико-социологическая оценка качества жизни онкологических больных, получающих терапию отечественными цитокинами // Социология медицины. — 2016. — № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mediko-sotsiologicheskaya-otsenka-kachestva-zhizni-onkologicheskikh-bolnyh-poluchayuschihterapiyu-otechestvennymi-tsitokinami> (дата обращения: 06.10.2025).

86. Кадагидзе З. Г., Славина Е. Г., Черткова А. И., Абрамов М. Е. Влияние Рефнота на иммунитет у онкологических больных // Фарматека. — 2015. — № 8 (301).
87. Брюзгин В. В., Платинский Л. В. Роль цитокинов в химиотерапии злокачественных опухолей: практика применения цитокиновых препаратов Рефнот® и Ингарон® при распространенных опухолевых процессах с множественными метастазами // Клинические проблемы в онкологии. Современная онкология. — 2014. — Т. 16. № 1.
88. Славина Е. Г., Черткова А. И., Абрамов М. Е., Кадагидзе З. Г. Рефнот — новый иммуномодулятор в онкологии // Российский биотерапевтический журнал. — 2016. — № 1.
89. Thymosin alpha-1 therapy improves postoperative survival after curative resection for solitary hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma A propensity score matching analysis. LinYE, He MDa; Zijing, Xia MDb; Wei, Peng MDc; Chao, He MDc; Chuan, Li MD, PhDc; Tianfu, Wen MDc Editor(s): Huang., Shigao Medicine 100(20):p e25749, May 21, 2021.
90. King R. S., Tuthill C. Evaluation of thymosin α 1 in nonclinical models of the immune-suppressing indications melanoma and sepsis. Exper t Opin Biol T her. 2015;15 Suppl 1: S 41–9. doi:10.1517/14712598.2015.1008446. Epub 2015 Feb 2. PMID: 25643200.
91. Dominari A., Hathaway III D., Pandav K., et al.. Thymosin alpha 1: A comprehensive review of the literature. World J Virol 2020; 9(5): 67–78 [PMID: 33362999 DOI: 10.5501/wjv.v9.i5.67.
92. Han, J., Wu, M. & Liu, Z. Dysregulation in IFN- γ signaling and response: the barricade to tumor immunotherapy. Front. Immunol. 14, 1190333 (2023).
93. Ivashkiv, L. B. IFN γ : signalling, epigenetics and roles in immunity, metabolism, disease and cancer immunotherapy. Nat. Rev. Immunol. 18, 545–558 (2018).
94. Gocher, A. M., Workman, C. J. & Vignali, D. A. A. Interferon- γ : teammate or opponent in the tumour microenvironment? Nat. Rev. Immunol. 22, 158–172 (2022)
95. Hu, X., Ivashkiv, L. B. Cross-regulation of Signaling Pathways by Interferon- γ : Implications for Immune Responses and Autoimmune Diseases. Immunity 2009, 31, 539–550.
96. Young, H. A., Hardy, K. J. Role of interferon- γ in immune cell regulation. J. Leukoc. Biol. 1995, 58, 373–381.
97. Paul, S., Chhatrar, S., Mishra, A., Lal, G. Natural killer T cell activation increases iNOS+CD206-M1 macrophage and controls the growth of solid tumor. J. Immunother. Cancer 2019, 7, 208.
98. Ong, C. E. B., Lyons, A. B., Woods, G. M., Flies, A. S. Inducible IFN- γ Expression for MHC-I Upregulation in Devil Facial Tumor Cells. Front. Immunol. 2019, 9, 3117.
99. Mendoza, J. L., Escalante, N. K., Jude, K. M., et al. Structure of the IFN receptor complex guides design of biased agonists. Nature 2019, 567, 56–60
100. Ivashkiv, L. B. IFN: Signalling, epigenetics and roles in immunity, metabolism, disease and cancer immunotherapy. Nat. Rev. Immunol. 2018, 18, 545–558.
101. Bhat, P., Leggatt, G., Waterhouse, N., Frazer, I. H. Interferon- γ derived from cytotoxic lymphocytes directly enhances their motility and cytotoxicity. Cell Death Dis. 2017, 8, e2836.
102. Panduro, M., Benoist, C., Mathis, D. T reg cells limit IFN- γ production to control macrophage accrual and phenotype during skeletal muscle regeneration. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2018, 115, E2585–E2593
103. Pan, J., Zhang, M., Wang, J., et al.. Interferon- γ is an autocrine mediator for dendritic cell maturation. Immunol. Lett. 2004, 94, 141–151.
104. Hosking, M. P., Flynn, C. T., Whitton, J. L. Antigen-Specific Naive CD8+ T Cells Produce a Single Pulse of IFN- γ In Vivo within Hours of Infection, but without Antiviral Effect. J. Immunol. 2014, 193, 1873–1885.
105. Alspach, E., Lussier, D. M., Schreiber, R. D. Interferon and Its Important Roles in Promoting and Inhibiting Spontaneous and Therapeutic Cancer Immunity. Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2019, 11, a028480.
106. Kannan, Y., Yu, J., Raices, R. M., et al.. I_B_ augments IL-12- and IL-18-mediated IFN- γ production in human NK cells. Blood 2011, 117, 2855–2863.
107. Castro, F., Cardoso, A. P., Gonçalves, R. M., et al. Interferon-Gamma at the Crossroads of Tumor Immune Surveillance or Evasion. Front. Immunol. 2018, 9, 847
108. Thiel, D., le Du, M.-H., Walter, R., et al.. Observation of an unexpected third receptor molecule in the crystal structure of human interferon-gamma receptor complex. Structure 2000, 8, 927–936.
109. Исаева В. Г., Гривцова Л. Ю., Жовтун Л. П. и др. Противоопухолевый эффект рекомбинантного интерферона гамма в экспериментальной модели билатеральной солидной карциномы Эрлиха // Успехи молекулярной онкологии. — 2022. — № 9(2). — С. 111–9. DOI: 10.10.17650/2313–805X-2022-9-2-111-119

110. Mojic, M., Takeda, K. & Hayakawa, Y. The dark side of IFN- γ : its role in promoting cancer immunoevasion. *Int. J. Mol. Sci.* 19, 89 (2017).
111. Castro, F. et al. Interferon-gamma at the crossroads of tumor immune surveillance or evasion. *Front. Immunol.* 9, 847 (2018).
112. Jorgovanovic, D., Song, M., Wang, L. & Zhang, Y. Roles of IFN- γ in tumor progression and regression: a review. *Biomark. Res.* 8, 49 (2020).
113. Ayers, M. et al. IFN- γ -related mRNA profile predicts clinical response to PD-1 blockade. *J. Clin. Invest.* 127, 2930–2940 (2017).
114. Higgs, B. W. et al. Interferon gamma messenger RNA signature in tumor biopsies predicts outcomes in patients with non-small cell lung carcinoma or urothelial cancer treated with durvalumab. *Clin. Cancer Res.* 24, 3857–3866 (2018).
115. Reijers, I. L. M. et al. IFN- γ signature enables selection of neoadjuvant treatment in patients with stage III melanoma. *J. Exp. Med.* 220, e20221952 (2023).
116. Gao, J. et al. Loss of IFN- γ Pathway Genes in Tumor Cells as a Mechanism of Resistance to Anti-CTLA-4 Therapy. *Cell* 167, 397–404.e399 (2016).
117. Zhang, S. et al. Systemic interferon- γ increases MHC class I expression and T-cell infiltration in cold tumors: results of a phase 0 clinical trial. *Cancer Immunol. Res.* 7, 1237–1243 (2019).
118. Zhang, M. et al. Interferon gamma inhibits CXCL8-CXCR2 axis mediated tumor-associated macrophages tumor trafficking and enhances anti-PD1 efficacy in pancreatic cancer. *J. Immunother. Cancer* 8, e000308 (2020).
119. Boutsikou E., Domvri K., Hardavella G., et al.. Tumour necrosis factor, interferon-gamma and interleukins as predictive markers of antiprogrammed cell-death protein-1 treatment in advanced non-small cell lung cancer: a pragmatic approach in clinical practice. *Ther Adv Med Oncol.* 2018 Apr 7;10:1758835918768238. doi: 10.1177/1758835918768238. PMID: 29662549; PMCID: PMC5894896
120. Илюшин А. Л., Красная Я. Л., Шабалкин П. И. Результаты открытого сравнительного исследования в параллельных группах по оценке эффективности и безопасности лекарственного препарата Рефнот® (фактор некроза опухолей — тимозин 1 альфа рекомбинантный) в лечении диссеминированного тройного негативного рака молочной железы // Медицина. — 2019. — № 3. — С. 138–149.
121. Владимирова Л. Ю., Подзорова Н. А., Непомнящая Е. М., [и др.]. Результаты неoadъювантной химиотерапии рака молочной железы в сочетании с перитуморальным применением фактора некроза опухоли — тимозина альфа-1 // Эффективная фармакотерапия. — 2016.
122. Pujade-Lauraine, E. et al. Intraperitoneal recombinant interferon gamma in ovarian cancer patients with residual disease at second-look laparotomy. *J. Clin. Oncol.* 14, 343–350 (1996).
123. Windbichler, G. H. et al. Interferon-gamma in the first-line therapy of ovarian cancer: a randomized phase III trial. *Br. J. Cancer* 82, 1138–1144 (2000).
124. Alberts, D. S. et al. Randomized phase 3 trial of interferon gamma-1b plus standard carboplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel alone for first-line treatment of advanced ovarian and primary peritoneal carcinomas: results from a prospectively designed analysis of progression-free survival. *Gynecol. Oncol.* 109, 174–181 (2008).
125. Илюшин А. Л., Бен Аммар А. М., Заркуа В. Т. Цитокиногенетическая терапия в составе противоопухолевого лечения рака поджелудочной железы // Pallium. — 2025. — Т. 27. № 2.
126. Ilyushin A. L., Ben Ammar A. M. A case of successful treatment of pancreatic cancer. *Russian Journal of Oncology.* 2022;27(5):243–250. doi: 10.17816/onco456482
127. Ardzha A. Yu., Nepomnyashchaya E. M., Zlatnik E. Yu., et al. Features of the expression of some immunohistochemical markers in patients with stage III-IV ovarian cancer as a criterion for the effectiveness of chemoimmunotherapy. *Science of the Young.* 2020;8(4):582–590. doi: 10.23888/HMJ202084582–590
128. Бен Аммар А. М., Заркуа В. Т., Илюшин А. Л.. Случай успешного применения цитокинов в комбинированном лечении рака молочной железы: клинический случай // Российский онкологический журнал. — 2025. — Т. 30. № 1. — С. 61–67.
129. Быкова Е. А., Фалалеева Н. А., Мясина С. А., [и др.]. Опыт применения цитокинотерапии в лечении рецидивного рака шейки матки // Медицинская иммунология. — 2024. — Т. 26. № 2. — С. 407–414.
130. Anna V. Alyasova, Amir M. Ben Ammar, Vladimir T. Zarkua, Andrey G. Rerberg. A case report of successful combined intra-arterial immunotherapy and cytokine genetic therapy treatment in a patient with recurrent glioblastoma. *Chin Clin Oncol.* 2024.
131. Стахеева М. Н., Богдашин И. В., Тарабановская Н. А., [и др.]. Клинический случай ингаляционного применения цитокинов у больной раком молочной железы с образованиями в легком неясного генеза // Иммунология. — 2024. — № 45 (3). — С. 321–328. DOI: <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2024>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Исаева Валентина Григорьевна, доктор биологических наук, старший научный сотрудник отделения клинической иммунологии, Медицинский радиологический центр им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249036, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

Isaeva Valentina G., Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher at the Department of Clinical Immunology, A. F. Tsyba Medical Radiological Center — branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Koroleva str., 4, Obninsk, Kaluga Region, 249036, Russian Federation

Воробьева Юлия Дмитриевна, врач аллерголог-иммунолог отделения клинической иммунологии, Медицинский радиологический центр им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249036, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

Vorobyeva Yulia D., allergologist-immunologist of the Department of Clinical Immunology, A. F. Tsyba Medical Radiological Center — branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 249036, Kaluga region, Obninsk, Koroleva str., 4

Мельникова Анжелика Александровна, биолог отделения клинической иммунологии, Медицинский радиологический центр им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249036, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

Melnikova Angelika A., Biologist of the Department of Clinical Immunology, A. F. Tsyba Medical Radiological Center—branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 249036, Kaluga Region, Obninsk, Koroleva str., 4

Жовтун Людмила Петровна, научный сотрудник отделения клинической иммунологии, Медицинский радиологический центр им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249036, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

Zhovtun Lyudmila P., Researcher at the Department of Clinical Immunology, A. F. Tsyba Medical Radiological Center—Branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Koroleva str., 4, Obninsk, Kaluga Region, 249036, Russian Federation

Архипова Елена Александровна, врач-онколог отделения противоопухолевого лекарственного лечения, Медицинский радиологический центр им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249036, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

Arkhipova Elena A., Oncologist at the Department of Antitumor Drug Treatment, A. F. Tsyba Medical Radiological Center—branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Koroleva str., 4, Obninsk, Kaluga Region, 249036, Russian Federation

Фалалеева Наталья Александровна, доктор медицинских наук, заведующий отделом лекарственной терапии опухолей, Медицинский радиологический центр им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249036, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4; профессор кафедры онкологии Обнинского института атомной энергетики — филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»», 249040, Калужская область, г. Обнинск, территория Студгородок, д. 1

Falaleeva Natalia Aleksandrovna, MD, Head of the Department of Drug Therapy of Tumors, A. F. Tsyba Medical Radiological Center — Branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 249036, Russian Federation, Kaluga Region, Obninsk, Koroleva str., 4.; Professor, Professor, Department of Oncology, Obninsk Institute of Atomic Energy — branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «National Research Nuclear University «MEPhI», 249040, Kaluga region, Obninsk, campus, 1

Гривцова Людмила Юрьевна, доктор биологических наук, заведующий отделением клинической иммунологии, 249036, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4; профессор кафедры морфологии Обнинского института атомной энергетики — филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»», 249040, Калужская область, г. Обнинск, территория Студгородок, д. 1

Gritsova Lyudmila Y., Doctor of Biological Sciences, Head of the Department of Clinical Immunology, 249036, Russian Federation, Kaluga Region, Obninsk, Koroleva str., 4. P.; Professor of the Department of Morphology at the Obninsk Institute of Atomic Energy — Branch of the National Research Nuclear University MEPhI, 249040, Kaluga Region, city Obninsk, the territory of the campus, 1